Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen
(Direktor: Professor Beumer)

Über die Ausscheidung des Chinins nach rektaler Verabreichung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marie-Luise Thieme
aus Sagan (Schlesien)

Göttingen 1938

Referent: Professor Dr. Beumer

Dekan: Professor Dr. Krantz

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Jan. 1939

In der Behandlung der Pneumonie spielt das Chinin auch in der Kinderheilkunde eine große Rolle. Häufig wird das Alkaloid den Kindern per rectum verabreicht, da die Zuführung per os an dem bitteren Geschmack scheitert, oder bei somnolenten Kindern überhaupt schlecht möglich ist. Ferner wurden bei intramuskulären Injektionen Schäden beobachtet wie Gangrän, Oedeme, Degeneration der Nerven und Nekrosen der Blutgefäße. (Beumer [1], Dudgeon [2], Bürger [3]).

In den bisher vorliegenden Arbeiten über die Ausnutzung des Chinins im Organismus berücksichtigte man als Applikationsweise jedoch meistens nur die oralen, intramuskulären, subkutanen und intravenösen Gaben, während man auf die rektale Verabreichung wenig acht hatte. Deshalb war es nötig, sich ein Bild von der Ausnutzung des Chinins nach dieser Applikationsweise zu machen.

Nach Verfolgung der im Urin zur Ausscheidung kommenden Menge des Alkaloids im Vergleich zu der nach oraler Verabreichung glaubten wir auf die Ausnutzung oder besser, auf den im Körper verbleibenden Teil des Chinins schließen zu können.

Methodisches Vorgehen.

Wir gaben stoffwechselgesunden Kindern der Klinik, die sich, ausser den Pneumonien, auf die wir unser besonderes Augenmerk richteten, meist in der Rekonvaleszenz befanden, Chinin.

Zur rektalen Verabreichung wurde Chinin hydrochloricum verwandt und zwar in den Grenzen von 50—2500 mg, oral gaben wir Chinin tannicum 100—600 mg.

Nach der Chiningabe wurde der Urin der Kinder von 4 Tagen unter Toluol gesammelt. Da wir aber dann sahen, daß nach etwa 30 Stunden die Hauptmenge der gegebenen Chinindosis ausgeschieden

war, wurde nur noch diese Menge gesammelt. Hartmann und Zila (4) geben das gleiche an, qualitativ jedoch soll man Chinin bis zum 6. Tag im Urin nachweisen können. Nach Kleine (5) ist die Ausscheidung des Alkaloids schon nach 24 Stunden beendet.

Zur Bestimmung des Chinins im Urin verwandten wir die von Hartmann und Zila (4) nach Meyer zitierte angegebene Methode, die sich sehr gut bewährt hat. Allerdings mußte zuerst für jeden Urin der individuelle Leerwert gefunden und subtrahiert werden. Gleiches berichten auch Smorodinzew und Adowa (6). Doch die Kritik, die sie außerdem an der Methode üben, ist nach unseren Erfahrungen nicht gerechtfertigt. In reinen Lösungen sowohl als auch in Zusatzversuchen zu Urin erhielten wir stets recht genaue Werte.

Tabelle 1.

Chinin in reiner Lösung.

	Wasser	Chiningabe	Chininwert	% der Gabe
1.	100 ccm	10 mg	9,57 mg	95,7%
2.	100 ccm	10 mg	9,89 mg	98,9%
3.	100 ccm	10 mg	9,78 mg	97,8%

Tabelle 2.

Chininzusatz zu Urin.

	Urin	Leerwert	Chiningabe	Chininwert	% der Gabe
1.	100 ccm	2,1 mg	10 mg	9,63 mg	96,3%
2	100 ccm	3,2 mg	10 mg	9,88 mg	98,8%
3.	100 ccm	2,6 mg	10 mg	9,75 mg	97,5%
4.	100 ccm	3,5 mg	10 mg	9,91 mg	99,1%

Im einzelnen ging ich so vor:

Ein aliquoter (150—300 ccm) Teil Harn wird mit 5 ccm Ammoniumcarbonat (nn) und 15 ccm Magnesiumsulfat (n) alkalisch gemacht, und mit 5 ccm 10% Gerbsäure gefällt.

Dann wird filtriert, der Niederschlag (Chinintannat) quantitativ in eine Schale übertragen und eine halbe Stunde auf dem Wasserbad mit 5 g Calciumhydroxyd versetzt.

Das Zersetzungsgemisch wird heiß filtriert, der Niederschlag auf dem Filter mit heissem, ammoniakalischem Wasser quantitativ chininfrei gewaschen, und das Filtrat mit 100 ccm Aether geschüttelt.

50 ccm des Aetherextraktes werden im Wägegläschen abgedampft, und der Rückstand (Chininbase) getrocknet und gewogen.

Bei den meisten Analysen brauchten wir mehr als 100 ccm Aether zum Ausschütteln des Filtrats, da sonst eine Emulsion entstand. Eine unvollständige Ausfällung des Chinins, wie sie Smorodinzew und Adowa (6) beobachteten, konnten wir bei exakter Beobachtung aller von Hartmann und Zila (4) angegebenen Vorschriften nicht beobachten. Man muß nur den Tanninchininniederschlag bis zur völligen Entfärbung mit heißem Ammoniakwasser spülen.

Versuchsergebnisse.

a) Kleine rektale Gaben:

Wir unternahmen zunächst Versuche mit der gewöhnlichen Chinindosis, die für das Kind etwa 50 mg gleich 0,0021—0,0035 g/kg beträgt.

Die in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellten Resultate zeigen, daß die wiedergefundenen Chininmengen zwischen 61,1 und 89,9% der gegebenen Dosis schwanken, der Mittelwert liegt bei 77,68%.

b) Grosse rektale Gaben:

Da in den letzten Jahren bei der Behandlung der Pneumonie für die rektale Anwendungsweise von Siegert (7) sehr hohe Gaben empfohlen wurden, war es uns interessant zu sehen, ob hierbei

auch so hohe Dosen den Körper wieder verlassen. Siegert gab pneumoniekranken Säuglingen 2 Tage lang je 3 g Chinin rektal, während er älteren innerhalb zweier Tage bis zu je 5 g Chinin gab. Wie uns aber Tabelle 4 zeigt, ist hierbei das Verhalten der Chininausscheidung ein ganz anderes.

c) Mittlere rektale Gaben:

Jetzt erschien es uns noch wissenswert, zu welchem Prozentsatz die zwischen beiden liegenden Dosen nach rektaler Verabreichung zur Ausscheidung kommen. Wie Tabelle 5 zeigt, nähern sie sich in ihrem Verhalten dem der großen Dosen, nehmen aber doch deutlich eine Mittelstellung zwischen beiden Gruppen ein.

d) Orale Gaben:

Teils zur Kontrolle unseres Arbeitens, wie auch zum Vergleich mit den rektal verabreichten Dosen und ihrer Ausscheidung, gaben wir Kindern auch oral Chinin (Tabelle 6). Die Werte der wiedergefundenen Chininmengen schwanken zwischen 5,75 und 33,5%.

Tabelle 3.

Kleine rektale Gaben.

	Name	Alter	Krankheit	Temp.	Gew. g	Chiningabe in Chininhydrochlor. mg	Chiningabe in g/kg reines Chinin mg	Urinmenge ccm	Leerwert mg	Gef. Chininwert mg	% der Gabe	Durchschnittlicher %satz
1.	G. H.	7 J.	Perthes	37,4	16000	50	0,0025	1470	1,7	36,75	89,9	
2.	F. H.	3 J.	Absencen	36,4	14500	50	0,0028	1350	3,9	33,75	82,5	
3.	E. L.	1 J.	Dyspepsie	38,9	11400	50	0,0035	1750	2,2	33,25	81,3	
4.	I. A.	6 J.	Pneumonie	37,0	18700	50	0,0031	2500	3,8	25,00	61,1	77,68
5.	F. H.	3 J.	Absencen	37,2	14300	50	0,0028	1500	2,5	30,00	73,4	
6.	G. G.	3 J.	Scharlach	38,0	15000	50	0,0027	1640	5,9	28,92	70,7	
7.	A. M.	2 J.	Hab. Erbrech.	36,9	11650	50	0,0035	620	2,4	37,72	84,9	

Tabelle 4.

Grosse rektale Gaben.

	Name	Alter	Krankheit	Temp.	Gew. g	Chiningabe in Chininhydrochlor. mg	Chiningabe in g/kg reines Chinin mg	Urinmenge ccm	Leerwert mg	Gef. Chininwert mg	% der Gabe	Durchschnittlicher %satz
1.	W.v.Z	1 J.	Drüsenfieber	38,5	9300	1000	0,087	250	1,1	5,25	0,64	
2.	W. U.	6 J.	Pneumonie	39,8	19400	1000	0,042	500	4,5	45,5	5,59	
3.	H. S.	8 J.	Pneumonie akut	39,4	24300	1000	0,033	700	4,4	60,2	7,36	
4.	H. S.	8 J.	Pneumonie abgh.	37,0	24300	1000	0,033	1000	2,3	9,0	1,1	
5.	E. V.	5 M.	Hasenscharte	37,5	6180	1000	0,13	410	2,2	7,38	0,903	
6.	G. S.	9 J.	Hilustbc.	37,5	25150	1000	0,032	650	2,4	7,8	0,954	
7.	A. D.	7 J.	Impetigo	37,2	24100	1000	0,0338	780	2,5	6,24	0,763	1,92
8.	J. P.	13 J.	Diphtherie	37,4	39000	1000	0,0209	810	2,7	1,62	0,198	
9.	H. L.	8 J.	Diphtherie	37,2	25000	1000	0,0327	430	3,2	1,72	0,21	
10.	B. H.	4 J.	Diphtherie	36,5	17500	2000	0,0933	1800	5,9	19,8	1,21	
11.	G. S.	10 J.	Scharlach	37,2	23000	2500	0,0883	2700	6,0	27,0	1,37	
12.	K. H.	7 J.	Hilustbc.	37,2	20000	1000	0,0408	1420	3,7	4,26	0,52	
13.	W. D.	8 J.	Lungentbc.	37,2	24400	1000	0,0334	2570	2,3	38,55	4,71	
14.	I. R.	6 J.	Scharlach	37,8	18500	1000	0,044	600	3,0	12,0	1,46	

Tabelle 5.

Mittlere rektale Gaben.

	Name	Alter	Krankheit	Temp.	Gew. g	Chiningabe in Chininhydrochlor. mg	Chiningabe in g/kg reines Chinin mg	Urinmenge ccm	Leerwert mg	Gef. Chininwert mg	% der Gabe	Durchschnittlicher %satz
1.	L. G.	6 M.	Mongolismus	37,4	5700	50	0,0071	1500	2,4	9,0	22,02	
2.	K. G.	3 M.	Pneumonie	37,2	2980	50	0,0134	850	1,8	8,5	20,8	
3.	M. B.	3 J.	Dyspepsie	37,2	15000	300	0,0163	720	2,9	17,28	7,04	
4.	C. K.	8 M.	Thymushyperplasie	39,0	7120	150	0,0172	1000	2,9	11,0	8,9	11,82
5.	H. M.	8 J.	Dyspepsie	37,2	19000	400	0,0172	800	2,1	46,4	14,1	
6.	F. F.	4 J.	Bronchopneumonie	37,0	16600	400	0,0197	600	2,2	20,4	6,2	
7.	H. E.	4 J.	Werlhof	37,0	18700	400	0,0174	600	3,0	30,0	9,1	
8.	W. S.	7 M.	Pneumonie	37,4	5320	100	0,0153	250	1,2	5,25	6,4	

Tabelle 6.

Orale Chiningabe.

	Name	Alter	Krankheit	Temp.	Gew. g	Chiningabe in Chininhydrochlor. mg	Chiningabe in g/kg reines Chinin mg	Urinmenge ccm	Leerwert mg	Gef. Chininwert mg	% der Gabe	Durchschnittlicher %satz
1.	Ch. St.	2 J.	Otitis med. Pyurie	36,8	9500	150	0,016	820	5,2	9,68	7,26	
2.	H.F.	5 J.	Impetigo	37,0	14750	600	0,04	2600	3,7	96,2	16,03	
3.	G.L.	12 J.	Laryngitis	36,8	30590	600	0,013	3280	6,1	72,16	12,02	
4.	L. Sch.	13 J.	Grippe	39,0	52550	300	0,005	1800	4,0	39,6	13,2	
5.	I. A.	6 J.	Pneumonie	36,6	17500	300	0,017	1450	4,1	24,65	8,21	
6.	H. K.	5 M.	Hasenscharte	36,8	5640	200	0,035	820	3,2	16,4	8,2	6,5
7.	E. L.	6 J.	Scharlach	36,8	18760	600	0,032	3250	4,0	117,0	19,5	
8.	H. Sp.	4 M.	Toxikose	36,8	4590	100	0,021	670	3,0	33,5	33,5	
9.	G. P.	6 J.	Impetigo	36,8	21000	300	0,014	2150	1,6	51,6	17,2	
10.	E. G.	6 J.	Scharlach	37,4	20500	600	0,024	3000	3,3	132,0	22,0	
11.	R. S.	4 J.	Lungenabscess	36,6	18300	600	0,032	1500	2,2	34,5	5,75	
12.	E. S.	13 J.	Diphtherie	37,5	34000	600	0,01	4350	1,9	87,0	14,5	
13.	W.R.	3 J.	Pneumonie	36,4	13200	600	0,045	2650	2,6	43,05	7,1	

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Bei den Versuchen mit oralen Gaben können wir die Befunde Hartmann und Zila's (4) bezüglich der ziemlich ausgeprägten Schwankungen und der Grenzen, in denen die Ausscheidungswerte liegen, bestätigen. Wir fanden in 13 Versuchen 5,75—35,5% der gegebenen Dosis wieder. Hartmann und Zila (4) geben die Ausscheidung mit 5—25% an. Die von uns gefundenen Werte stimmen soweit auch mit denen anderer Autoren [Kleine (5) Personne (8), Gaglios (9), Kerner (10), Schmitz (11)], die mit anderen Methoden arbeiteten, überein. Kleine (5) findet die individuelle Schwankungsbreite nicht und hält diese für eine durch die Füllung des Magens bedingte. Dieses können Hartmann und Zila (4) nicht bestätigen. Wir gaben deshalb unseren Patienten

während des Versuchs die Nahrung ruhig weiter, da bei Kindern eine so lange Nahrungskarenz nicht recht in Frage kommen kann.

Bei den rektalen Dosen jedoch zeigt sich ein ganz eigenartiges Verhalten des Organismus gegenüber dem Alkaloid. Es tritt eine deutliche Abhängigkeit von der Höhe der gegebenen Dosis zutage, die sich bei den oralen Gaben nicht feststellen läßt. Leider gaben die früheren Autoren nie das Gewicht ihrer Versuchspersonen an, so daß aus den bisher vorliegenden Arbeiten nicht ersichtlich ist, ob Befunde in dieser Richtung vorliegen. Nur Kleine (5) fand bei höheren oralen Dosen ebenfalls kleine Ausscheidungswerte (20 gegenüber 27%). Daß bei uns bei der rektalen Dosierung so ausgeprägte Unterschiede zu sehen sind, mag einerseits an der Dosierung, andererseits aber auch daran liegen, daß durch den Reinigungseinlauf sowohl für die Vollständigkeit als auch hinsichtlich der Resorption klare und einheitliche Verhältnisse geschaffen wurden.

Nur schlecht können wir uns allerdings die sehr großen Unterschiede bei den verschiedenen Dosierungen erklären. Wahrscheinlich werden die besonderen anatomischen Verhältnisse bei den rektalen Gaben zum Teil maßgebend sein. Wie Horn und Thieme (12) zeigen, verweilen größere Chinindosen länger im Blut. Dadurch kommt auch eine längere Berührung mit der Leber und den Geweben zustande. Die Möglichkeit eines verstärkten Abbaues des Alkaloids besteht durchaus, da nach Plehn (13) und Boeker (14) die Leber einen großen Teil des Alkaloids speichert oder zerstört.

Besonderes Interesse wandten wir den Pneumonien zu, bei denen wir ein besonderes Verhalten gegenüber dem gesunden Organismus und anderen Erkrankungen nicht finden konnten. Die Ausscheidungswerte bewegten sich innerhalb der Versuchsgruppen an der unteren Grenze der wiedergefundenen Werte, bei hohen Dosen an der oberen. Die niedrige Ausscheidung bei kleinen und mittleren Gaben wäre leicht durch evtl. Verbrauch bei Abtötung der Bakterien in der Lunge zu erklären.

Im Gegensatz dazu stehen allerdings die Ausscheidungswerte bei den großen Dosen, die weit über den anderen Werten dieser Gruppe liegen. Grosser (15) sah bei dem Fall von Malaria,

bei dem er die Ausscheidung im Urin nach Vorbehandlung mit Chinin beobachten konnte, eine ebenfalls prozentual sehr hohe Ausscheidung. Er erklärt sich dies durch eine bei der Erkrankung entstandene Leberschädigung. Dies halten wir auch bei den betreffenden Pneumonien für möglich, da beide einen sehr starken Krankheitseindruck machten. Wir glauben es besonders deshalb, weil wir bei dem einen Patienten (Tabelle 4 Nr. 3) auf der Höhe der Erkrankung die Ausscheidung prüften und hierbei den höchsten Wert mit 7,36% der prozentualen Ausscheidung in dieser Gruppe fanden. Kurz vor der Entlassung des geheilten Patienten machten wir eine 2. Bestimmung und fanden jetzt mit 1,1% einen den anderen Zahlen näherkommenden Wert.

Zusammenfassung.

1. Nach oraler Verabreichung können wir die von Hartmann und Zila (4) gefundenen Werte der Ausscheidung mit dem Urin bestätigen.

2. Nach rektaler Verabreichung zeigt sich ein gänzlich anderes Verhalten des Chinins in dem Sinne, daß kleine Dosen fast ganz, mittlere zu etwa 10% und große fast garnicht ausgeschieden werden.

3. Die verminderte Ausscheidung bei hohen Gaben wird mit längerem Verbleiben im Organismus und damit einhergehender besserer Zerstörungsmöglichkeit in der Leber zu erklären versucht.

4. Die Chininausscheidung bei Pneumonien liegt etwa in der Höhe wie die anderer kranker oder normaler Patienten. Bei schweren Pneumonien, kompliziert, scheinbar mit Leberschäden, wird prozentual mehr Chinin ausgeschieden.

Literaturverzeichnis.

1. Beumer: Kinderärztliche Praxis 7,1 (1936)

2. Dudgeon: Journal of the army med. corps 36,1,45 (1921) zitiert nach Rona 6,478 (1921)

3. Bürger: Sammlung von Vergiftungsfällen 10 (1933) zitiert nach Rona 79,459 (1934)

4. Hartmann und Zila: Naunyn-Schmiedebergs Archiv 83,221 (1918)

5. Kleine: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 38,458 (1901)

6. Smorodinzew und Adowa: Biochemische Zeitschrift 188,279 (1927)

7. Siegert: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Hamburg 39,1825 (1928)

8. Personne: Journal de chem. et pharm. 28,154 (1878)

9. Gaglios: La medicina italiana 3. Heft 16 (1905) beide zitiert nach Hefter: Handbuch der Pharmakologie 2,HI 44

10. Kerner: Archiv für die gesamte Physiologie 3,126 (1870)

11. Schmitz: Archiv für die experimentelle Pathologie und Pharmakologie 56,309 (1907)

12. Horn und Thieme: Monatsschrift für Kinderheilkunde 73,5+6 (1938)

13. Plehn: Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene (1907) zitiert nach Hartmann und Zila: Naunyn-Schmiedebergs Archiv 83,221 (1918)

14. Boecker: Biochemische Zeitschrift 130,302 (1922)

15. Grosser: Biochemische Zeitschrift 8,98 (1908)

Lebenslauf.

Am 21. Mai 1913 wurde ich als Tochter des Rittergutsbesitzers Eduard Thieme und seiner Ehefrau Annemarie, geborene Brandt, in Bielau (Schlesien) geboren. Von 1919—1926 erhielt ich Privatunterricht, besuchte dann 2 Jahre das Lyceum und kam 1928 auf das Reform-Real-Gymnasium zu Haynau, von dem ich Ostern 1933 mit der Reifeprüfung abging. Anschließend begann ich das Medizinstudium in Rostock, wo ich auch den naturwissenschaftlichen Teil des Physikums im Mai 1934 machte. Den physiologisch-anatomischen Teil dieses Examens bestand ich im Sommer 1935 in Göttingen. Hier will ich ebenfalls im Herbst 1938 das Staatsexamen machen.